



TITLE:

Activity-dependent bidirectional regulation of terminal neuronal maturation in the adult hippocampus(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Imoto, Yuki

CITATION:

Imoto, Yuki. Activity-dependent bidirectional regulation of terminal neuronal maturation in the adult hippocampus. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18919>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2016/03/22に公開; 許諾条件により要旨は2015/06/22に公開; 許諾条件により全文は2017/03/20に公開 (2017-04-06追加)

京都大学	博士（薬科学）	氏名	井本 有基
論文題目	Activity-dependent bidirectional regulation of terminal neuronal maturation in the adult hippocampus (神経活動依存的な海馬成熟状態の両方向制御)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>海馬はうつ病や統合失調症を始めとする様々な精神疾患との関連が示唆される重要な領域である。近年、抗うつ薬投与によって海馬歯状回の成熟神経細胞が未成熟様の状態へと変化することが示された(脱成熟化現象)。さらに統合失調症様の行動を示す遺伝子改変マウスでは海馬歯状回の神経細胞が未成熟な状態のまま保たれていることが報告されるなど、神経細胞の成熟状態もダイナミックに変化しうることが示唆されている。しかし、海馬歯状回の成熟状態を制御するメカニズムはほとんど分かっていない。そこで著者は、海馬歯状回の成熟状態を制御する機構を明らかにすることを目的として、以下の実験を行った。</p>			
<p>第一章 神経活性化による海馬歯状回成熟状態の逆転現象</p> <p>神経の発達には神経活動により促進されることから、歯状回神経の成熟状態の制御にも神経活動が寄与しうると考えた。そこで著者は神経系を最大に活性化させる電気けいれん刺激(ECS)のモデルマウスを用いて、神経活性化による成熟状態の変化について検討した。神経細胞の成熟状態は分子マーカーの発現や、電気生理学的な特徴を指標として検討した。成熟神経細胞のマーカーであるカルビンジンの遺伝子発現は単回ECS刺激後、6時間で一時的に低下し、24時間後にはコントロールと同程度にまで回復した。一方、11回(3週間)刺激後には、カルビンジンの発現低下が2週間後も持続した。同様に、神経成熟度の指標となるシナプスの短期可塑性(シナプス促進)もECS刺激によって減弱し、繰り返しのECSによって変化が持続した。以上の結果から、海馬歯状回において、神経活性化は成熟神経の脱成熟現象を誘導することが明らかになった。またECSによる脱成熟化には、刺激直後に起こる誘導メカニズムと繰り返し刺激による固定・維持のメカニズムがあると考えられた。</p>			
<p>第二章 興奮・抑制バランスの変化による海馬歯状回成熟状態の両方向制御</p> <p>第一章で明らかになった神経活性化による海馬歯状回の脱成熟化の分子メカニズムについて、ECSモデルを用いて解析した。ECSは興奮性のグルタミン酸神経系を強く活性化させる。グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体の阻害剤の投与によって、ECSによる脱成熟化の誘導は抑制された。また脱成熟化した神経細胞では発火閾値が低下し、細胞の興奮性が増大していた。そこで抑制性GABA受容体の作動薬による抑制シグナルの増強、またはNMDA受容体阻害剤による興奮性シグナルの遮断を行ったところ、脱成熟化神経細胞の再成熟化が認められた。以上の結果か</p>			

ら、海馬歯状回神経細胞は、興奮性が高まると脱成熟状態へと変化する、抑制性が強くなると成熟状態へと変化する、ことが明らかになり、海馬歯状回の興奮・抑制バランスによって成熟状態が両方向に制御されていると考えられた。

第三章 海馬歯状回の脱成熟化と神経新生促進の関与

海馬歯状回には神経幹細胞・前駆細胞が存在し、一生を通じて新たな神経細胞が生まれ続けている。抗うつ薬のSSRIはセロトニンタイプ4受容体(5-HT4R)を介して、海馬歯状回の成熟神経細胞を脱成熟化させる一方で、5-HT4RはSSRIによる神経新生の促進作用にも寄与することが示唆されている。そこで、著者は5-HT4R欠損マウスを用いて、脱成熟化と神経新生の関連性を検討した。5-HT4R欠損マウスにSSRIの一つであるフルオキセチンを三週間投与すると、野生型で見られるような歯状回での細胞増殖の亢進や未成熟神経の増加が起らなかった。また同時に脱成熟化現象の指標であるカルビンジンの発現低下も起らなかった。歯状回での5-HT4Rの発現について検討したところ、5-HT4Rは成熟神経でのみ発現しており、細胞増殖能を持つ神経前駆細胞や未成熟神経細胞には発現していないことから、5-HT4Rを介する神経新生促進には、まず成熟神経の脱成熟化を含む機能変化が必要である可能性が考えられた。そこで、SSRIによる神経新生促進と成熟神経の脱成熟化の関連性について検討したところ、野生型マウスにおいて、成熟神経の脱成熟化の進行と細胞増殖の増加に強い相関が認められた。また神経新生を強く促進するBDNFやNPYの歯状回での遺伝子発現も脱成熟化の亢進と共に増加していた。以上の結果から、5-HT4Rを介する歯状回神経の脱成熟化とそれに伴う機能変化が、神経新生の促進に寄与している可能性が示唆された。

以上、著者は海馬歯状回神経細胞の成熟状態が神経活動依存的に制御されていることを明らかにした。また成熟神経細胞の脱成熟化により神経新生が促進されるという新たな制御機構を示唆した。これらの結果は、うつ病や統合失調症などの精神疾患の治療や病態メカニズムを考察するうえで重要な基礎的知見であると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

海馬は、学習・記憶のみならず、うつ病や統合失調症をはじめとする精神疾患との関連も示唆されている脳領域である。海馬の歯状回には神経前駆細胞が存在し、一生涯を通じて新たな神経細胞が生まれる神経新生が知られており、その調節機構についてこれまでに多くの知見が集まっている。一方、分化・成熟が最終段階まで到達した歯状回神経の機能調節機構については、分化・成熟状態の変化という観点から行われている解析はほとんど無いのが現状であった。近年、抗うつ薬(SSRI)投与によって海馬歯状回の成熟神経細胞が未成熟様の状態へと変化する「脱成熟化」現象が示されたことから、神経成熟状態の変化と精神疾患治療との関連が示唆されつつあるが、神経の成熟状態を制御するメカニズムはほとんど分かっていない。

そこで著者は、本メカニズムを解明するために、以下のアプローチをとった。まず第一章では、SSRIとは治療機序の異なるうつ治療モデルである電気けいれん刺激を用いて、神経系を強く活性化させた時に、海馬歯状回の脱成熟化現象が起こるのかどうかについて解析し、神経脱成熟化がうつ治療に共通して起こるのかどうかについて検討した。第二章では、電気けいれん刺激による神経脱成熟化の誘導と維持のメカニズムについて、神経の興奮と抑制のバランスの変化に着目して検討を行った。さらに第三章では、海馬歯状回において神経新生がうつ治療で増大することが知られていることから、うつ治療による海馬での神経新生と成熟神経の脱成熟現象の関係性について検討を行った。

著者は第一章で、マウスに対して電気けいれん刺激を繰り返し行うことによって、成熟海馬神経が未成熟な表現型(脱成熟化)を示すことを見出した。このように脱成熟化した神経では、カルビンジンをはじめとする複数の成熟神経マーカーの発現低下、興奮性の増大、短期可塑性の低下が認められた。また著者は、神経脱成熟は1-2回の電気けいれん刺激によって誘導されるが、その変化は一過性であること、その一方で繰り返し刺激によって脱成熟変化が持続することを示した。

次に、第二章で著者は、このような電気けいれん刺激による海馬神経の脱成熟化の誘導には、グルタミン酸NMDA受容体シグナルが必要であることを明らかにした。さらに、繰り返し電気けいれん刺激によって歯状回神経の興奮と抑制のバランスが興奮性にシフトすること、および抑制性GABAシグナルを増強させるジアゼパムの投与によって脱成熟変化の安定化が抑制され、再成熟化することを明らかにした。これらの結果により、海馬歯状回の興奮と抑制のバランスによって成熟状態が両方向に制御されることを示した。本成果は、うつ治療に共通する変化として海馬歯状回神経での脱成熟化現象を明らかにしたものであり、本現象がうつ治療メカニズムの共通基盤である可能性を示した。さらに、本研究は神経活動が神経成熟状態を両方向に制御することを初めて明らかにしたものであり、新たな精神疾患治療アプローチを考えるうえで重要な発見である。

第三章では、抗うつ薬SSRI投与によって、海馬歯状回で神経新生亢進と脱成熟変化の両方が起こることから、著者はこれらの変化の関連性について検討した。まず、SSRI投与による脱成熟誘導はセロトニンタイプ4受容体(5-HT4R)を介することが報告されていたため、神経新生亢進における5-HT4Rの寄与について欠損マウスを用いて調べた。その結果、SSRI投与による海馬神経新生亢進には5-HT4Rが必要であることを明らかにした。また野生型マウスでは、海馬での脱成熟の進行と神経新生で認められる細胞増殖の亢進に強い相関性が認められること、および神経新生を促進するBDNFやNPYの歯状回での遺伝子発現も脱成熟の進行とともに増大していることを明らかにした。また5-HT4Rは歯状回の成熟神経細胞で高発現していた。本成果は、5-HT4Rを介する歯状回神経の脱成熟化とそれに伴う機能変化が、神経新生の促進に寄与している可能性を示しており、神経新生の新たなメカニズムを提唱するものである。

以上、著者は海馬歯状回神経の成熟状態が神経活動依存的に制御されていることを明らかにした。また成熟神経細胞の脱成熟化により神経新生が促進されるという新たな制御機構を提唱した。これらの結果は、うつ病や統合失調症などの精神疾患の治療や病態メカニズムを考察するうえで重要な基礎的知見であると考えられる。

よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成27年2月27日論文内容とそれに関連する口頭試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 27年 6月 22日以降